

doi:10.13407/j.cnki.jpp.1672-108X.2019.10.003

· 论 著 ·

枸橼酸咖啡因中剂量与小剂量治疗早产儿呼吸暂停的比较研究

马娟¹, 汪丽¹, 李宛卫¹, 刘慧¹, 朱恋¹, 陈龙² [1. 陆军军医大学大坪医院, 重庆 400042; 2. 重庆医科大学附属儿童医院, 儿童发育疾病研究教育部重点实验室, 国家儿童健康与疾病临床医学中心(重庆), 儿童发育重大疾病国家国际科技合作基地, 儿科学重庆市重点实验室, 重庆 400014]

[摘要]目的:探讨枸橼酸咖啡因治疗早产儿呼吸暂停(AOP)的适宜剂量。方法:选取2016年6月至2018年4月中国人民解放军特色医学中心NICU收治的100例AOP患儿,采用随机数表法分为观察组和对照组各50例,分别给予中剂量(负荷量40 mg/kg, 24 h后给予维持量10 mg/kg)和小剂量(负荷量20 mg/kg, 24 h后给予维持量5 mg/kg)的枸橼酸咖啡因治疗,比较两组患儿的疗效、24 h呼吸暂停发作次数、呼吸暂停发作持续时间、治愈时间、住院时间及不良反应发生情况。结果:观察组总有效率为98.00%,高于对照组的86.00% ($P < 0.05$);观察组治疗后24 h呼吸暂停发作次数、呼吸暂停发作持续时间、治愈时间及住院时间均少于对照组 (P 均 < 0.01);观察组不良反应发生率为8.00%,与对照组的4.00%比较,差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。结论:中剂量(负荷量40 mg/kg, 24 h后给予维持量10 mg/kg)枸橼酸咖啡因治疗AOP的临床效果优于小剂量,但患儿存在心动过速等不良反应,尽管发生率较低,但是值得临床重视。

[关键词] 枸橼酸咖啡因; 早产儿; 呼吸暂停

[中图分类号] R722.6

[文献标识码] A

[文章编号] 1672-108X(2019)10-0008-03

Comparison of Medium Dose and Low Dose of Caffeine Citrate in the Treatment of Apnea of Prematurity

Ma Juan¹, Wang Li¹, Li Wanwei¹, Liu Hui¹, Zhu Lian¹, Chen Long² (1. Daping Hospital, Army Medical University, Chongqing 400042, China; 2. Children's Hospital of Chongqing Medical University, Ministry of Education Key Laboratory of Child Development and Disorders, National Research Center of Clinical Medicine (Chongqing), China International Science and Technology Cooperation Base of Child Development and Critical Disorders, Chongqing Key Laboratory of Pediatrics, Chongqing 400014, China)

[Abstract] **Objective:** To probe into the appropriate dose of caffeine citrate in the treatment of apnea of prematurity (AOP). **Methods:** Totally 100 children with AOP admitted into the Daping Hospital, Army Medical University from Jun. 2016 to Apr. 2018 were extracted to be divided into the observation group and the control group via the random number table, with 50 cases in each group. Medium dose (loading of 40 mg/kg, maintenance dose of 10 mg/kg after 24 h) and low dose (loading of 20 mg/kg, maintenance dose of 5 mg/kg after 24 h) were given respectively. The efficacy, number of apnea attacks within 24 h, duration of apnea, cure time, length of stay and adverse drug reactions were compared between two groups. **Results:** The total effective rate was 98.00% in the observation group, higher than 86.00% in the control group ($P < 0.05$). The number of apnea attacks within 24 h, duration of apnea, cure time and length of stay in the observation group were lower than those in the control group after treatment ($P < 0.01$). The incidence of adverse drug reactions in the observation group was 8.00%, compared with 4.00% in the control group, and the difference was not statistically significant ($P > 0.05$). **Conclusion:** The clinical efficacy of medium dose (loading of 40 mg/kg, maintenance dose of 10 mg/kg after 24 h) in the treatment of AOP is better than that of low dose, but there are adverse drug reactions such as tachycardia in children, which still deserves clinical attention despite the lower incidence.

[Keywords] caffeine citrate; prematurity; apnea

早产儿呼吸暂停(apnea of prematurity, AOP)是指胎龄 < 37 周早产儿呼吸停止时间超过20 s,伴有心率减慢(< 100 次/分)或出现青紫、血氧饱和度降低和肌张力低下^[1]。从世界范围来看,AOP发生率约11%^[2-3]。由于新生儿重症监护室(NICU)的发展,早产儿存活率大幅提高,30%~40%的早产儿呈现间歇性AOP,其发生率及严重程度与早产儿的胎龄和(或)体质量呈负相关。AOP会导致低氧血症及心动过缓,增加脑室内出血、脑积水和神经系统发育异常的危险性,如果治疗不及时,

可能出现一系列后遗症,甚至猝死。合理有效地治疗AOP对提高早产儿的治愈率、降低神经系统损害的发生率、改善远期预后至关重要。甲基黄嘌呤类药物可以有效治疗及预防AOP,其中咖啡因为代表性药物。20世纪末,国外开始使用咖啡因类药物治疗AOP。咖啡因的作用机制与茶碱类相似,包括刺激呼吸中枢、阻断腺苷受体和改善呼吸肌功能等。相对于氨茶碱,咖啡因增强膈肌收缩力的作用更明显、吸收率更高、药物半衰期更长,同时心动过速和喂养不耐受等不良反应较少,疗效更可

基金项目:重庆市技术创新与应用示范项目,编号 cstc2018jscx-msybX0040。

作者简介:马娟(1984.08-),女(土家族),硕士,主治医师,主要从事新生儿危重症研究,E-mail: zoe330@163.com。

通讯作者:陈龙(1982.05-),男,博士,副主任医师,主要从事新生儿危重症研究,E-mail: 476679422@qq.com。

靠。目前咖啡因已成为治疗 AOP 的首选药物,疗效显著^[4,6]。2006 年早产儿管理指南推荐:咖啡因负荷量 20 mg/kg,24 h 后给予维持量 5 mg/kg。但是到目前为止,国际上对咖啡因用于治疗 AOP 的使用剂量仍不统一^[7-8]。有报道咖啡因负荷量介于 20~80 mg/kg,维持量介于 5~20 mg/kg^[9]。咖啡因治疗 AOP 的药效差异及使用剂量的不统一,是临床治疗 AOP 的棘手问题。为此,本研究分组考察了小剂量(负荷量 20 mg/kg,24 h 后给予维持量 5 mg/kg)及中剂量(负荷量 40 mg/kg,24 h 后给予维持量 10 mg/kg)的枸橼酸咖啡因治疗 AOP 的效果。

1 资料和方法

1.1 一般资料

本研究在美国临床试验注册中心注册(www.clinicaltrials.gov),注册号:NCT03298347,注册名:Caffeine for preterm infants with apnea of prematurity。本研究经中国人民解放军陆军特色医学中心医学伦理委员会批准(批准号 201740)。选择 2016 年 6 月至 2018 年 4 月中国人民解放军陆军特色医学中心 NICU 收治的 100 例 AOP 患儿,采用随机数表法分为观察组和对照组各 50 例。对照组男 30 例,女 20 例,胎龄 28~33(30.21±2.35)周;观察组男 31 例,女 19 例,胎龄 28~32(30.07±2.31)周。两组患儿性别、胎龄比较差异无统计学意义($P>0.05$)。

1.2 纳入标准和排除标准

纳入标准:(1)符合《实用新生儿学》AOP 诊断标准^[1];(2)胎龄<34 周;(3)出现呼吸暂停 ≥ 20 s,或呼吸停止时间<20 s 同时伴有心率<100 次/分、明显的低氧血症或发绀;(4)每日发作次数 ≥ 3 次,或 6 h 内连续发作 2 次,伴有面色青紫、肌张力下降;(5)患儿家属签署知情同意书。排除标准:(1)呼吸暂停由原发性肺病、心血管畸形、体温异常和阻塞性呼吸暂停所致;(2)存在明显先天性畸形、发育异常、遗传代谢性疾病或未完成规定疗程药物治疗;(3)外科疾病,需行手术治疗。

1.3 方法

密切监护患儿生命体征,两组患儿均给予对症支持治疗(包括保暖、氧疗、密切监测生命体征以及营养支持、维持内环境稳定),首次出现 AOP 时给予适当物理刺激。对照组患儿给予小剂量枸橼酸咖啡因(意大利凯西制药公司,进口药品注册证 H20130109)治疗,首次负荷量为 20 mg/kg,30 min 内静脉滴注,24 h 后维持剂量 5 mg/kg,每日 1 次。观察组患儿给予中剂量枸橼酸咖啡因治疗,首次负荷量为 40 mg/kg,30 min 内静脉滴注完毕,24 h 后维持剂量 10 mg/kg,每日 1 次。两组患儿均治疗至无呼吸暂停 5~7 d 或纠正胎龄 34 周时停药,用药期间密切监测及记录下列不良反应发生情况:心率>180 次/分、呼吸<20 次/分或>60 次/分、血糖<2.2 mmol/L 或>7.0 mmol/L、喂养困难、血生化及血气分析异常等。治疗过程中若患儿应用咖啡因难以控制呼吸暂停发生,即为严重 AOP,则给予气管插管后呼

吸机支持,其标准需满足下列条件之一:(1)高碳酸血症($pH<7.20$, $PaCO_2>65$ mm Hg);(2)低氧血症($FiO_2>0.6$, $SpO_2<85\%$);(3)反复 AOP 发作(可自行恢复的呼吸暂停发作 ≥ 3 次/小时或 24 h 内出现 1 次需要皮囊正压通气的呼吸暂停发作);(4)肺出血、气胸;(5)严重的呼吸窘迫;(6)血流动力学不稳定(低血压或需血管活性药物维持血压);(7)呼吸、心跳骤停。

1.4 疗效评价

观察并比较两组患儿治疗后 24 h 内呼吸暂停发作次数、呼吸暂停发作持续时间、治愈时间、住院时间、不良反应发生情况,并评价疗效^[10-11]。显效:24 h 内有效控制呼吸暂停发作,且呼吸节律规整,心率及血氧饱和度等指标恢复正常;有效:48 h 内 AOP 明显缓解,心率及呼吸好转;无效:患儿治疗 48 h 后仍发生 AOP,心率异常未见好转。总有效率=(显效例数+有效例数)/总例数 $\times 100\%$ 。

1.5 统计学方法

应用 SPSS 20.0 软件,计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,采用 t 检验,计数资料以百分率表示,采用 χ^2 检验, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

1.6 特别说明

参与本研究可在药物安全剂量范围内提供一种新的治疗选择以减少气管插管率,改善预后。所有参与治疗的患儿经家属签署同意书。整个研究过程中,患儿家属可随时无条件要求退出研究,退出的患儿则给予常规治疗。另外,整个研究过程中,由安全监控委员会对每一个患儿进行医疗质量监控及风险评估,如出现咖啡因相关的不良反应或其他认为需要立即终止咖啡因治疗的情况,有权立即终止对该病例的研究。

2 结果

2.1 两组患儿疗效比较

观察组总有效率为 98.00%,高于对照组的 86.00% ($\chi^2=4.89$, $P<0.05$),见表 1。

表 1 两组患儿疗效比较

组别	例数	显效/例	有效/例	无效/例	总有效率/%
对照组	50	30	13	7	86.00
观察组	50	40	9	1	98.00

2.2 两组患儿相关临床指标比较

观察组患儿治疗后 24 h 呼吸暂停发作次数、呼吸暂停持续时间、治愈时间及住院时间均少于对照组 (P 均<0.01),见表 2。

表 2 两组患儿相关临床指标比较

组别	例数	24 h 呼吸暂停发作次数	呼吸暂停持续时间/s	治愈时间/h	住院时间/d
对照组	50	4.1±2.1	36.4±7.3	42.4±15.2	36.4±7.5
观察组	50	2.1±0.4	25.4±4.5	31.2±12.4	28.5±5.1
t		6.58	8.99	6.13	6.19
P		<0.01	<0.01	<0.01	<0.01

2.3 两组患儿不良反应发生情况比较

观察组发生心动过速 3 例,喂养困难 1 例,不良反应发生率为 8.00% (4/50);对照组发生激惹 2 例,不良反应发生率为 4.00% (2/50)。两组不良反应发生率比较差异无统计学意义($\chi^2=0.71, P>0.05$)。

3 讨论

本研究显示,相对于小剂量(负荷量 20 mg/kg,24 h 后给予维持量 5 mg/kg)枸橼酸咖啡因,中剂量(负荷量 40 mg/kg,24 h 后给予维持量 10 mg/kg)总体上减少了 AOP 发作次数,有效缩短了 AOP 持续时间和患儿住院时间,取得了预期的疗效,为临床上初步使用中剂量咖啡因治疗 AOP 提供了参考数据。

咖啡因治疗 AOP 的疗效是明确的,如可明显减少 AOP 发生频率、降低撤机失败率、减少支气管肺发育不良(BPD)和早产儿视网膜病(ROP)的发生率等^[12-14]。虽然国内外指南均推荐咖啡因治疗 AOP 剂量为首次负荷量 20 mg/kg,继以维持量每日 5 mg/kg^[15],但是其最佳的使用剂量依然存在争议。从短期效果来看,咖啡因(负荷量 20 mg/kg,24 h 后给予维持量 5 mg/kg,根据需要可调整到 10 mg/kg)可降低 BPD、动脉导管未闭需药物治疗或手术治疗的发生率,但是并没有降低死亡、ROP、脑损伤以及新生儿坏死性小肠结肠炎的发生率^[4]。从长期效果来看,咖啡因可降低 18~21 月龄时的脑瘫、认知功能、儿童死亡/神经发育异常的发生率,但是在死亡、听力/视力发育异常、体质量、身高以及头围方面差异无统计学意义^[5]。为了进一步评价咖啡因对早产儿的远期影响,特别是神经功能方面,Schmidt B 等^[6]持续对使用了咖啡因的早产儿进行 11 年的远期随访,结果表明,咖啡因没有明显降低儿童 11 岁时的总体风险,包括学习、运动以及行为,但降低了儿童 11 岁时运动异常的风险。同时,咖啡因可降低早产儿早期急性肾功能衰竭的风险及其严重程度^[16]。这些短期和长期研究提示,咖啡因应用于早产儿是安全和有效的。本研究观察组治疗总有效率(98.00%)明显高于对照组(86.00%),治疗后 24 h 内 AOP 发作次数、AOP 发作持续时间、治愈时间、住院时间均少于对照组,且短期不良反应发生率(8.00%)与对照组相当(4.00%),提示中剂量咖啡因治疗 AOP 效果优于小剂量。

本研究的局限性:(1)样本量偏小;(2)没有进行咖啡因血药浓度监测,没有测定腺苷受体的多样性,因此可能会对咖啡因的疗效评估产生影响;(3)随访时间过短,本研究只随访了新生儿住院期间的情况,其远期影响依然需要进一步评估。因此,本研究的结果应用临床时需谨慎,还有待扩大样本量的长时间随访来加以验证。随着精准医学的发展,咖啡因对极早产儿和极低出生体质量儿、超低出生体质量儿的最佳剂量、时间的相关研究也有待进一步展开。

参考文献:

- [1] 邵肖梅,叶鸿瑁,丘小汕. 实用新生儿学[M]. 第 4 版. 北京:人民卫生出版社,2011:245.
- [2] BLENCOWE H, COUSENS S, OESTERGAARD M Z, et al. National, regional, and worldwide estimates of preterm birth rates in the year 2010 with time trends since 1990 for selected countries: A systematic analysis and implications [J]. Lancet, 2012, 379(9832): 2162-2172.
- [3] LIU L, JOHNSON H L, COUSENS S, et al. Global, regional, and national causes of child mortality: An updated systematic analysis for 2010 with time trends since 2000 [J]. Lancet, 2012, 379(9832): 2151-2161.
- [4] SCHMIDT B, ROBERTS R S, DAVIS P, et al. Caffeine therapy for apnea of prematurity [J]. N Engl J Med, 2006, 354(20): 2112-2121.
- [5] SCHMIDT B, ROBERTS R S, DAVIS P, et al. Long-term effects of caffeine therapy for apnea of prematurity [J]. N Engl J Med, 2007, 357(19): 1893-1902.
- [6] SCHMIDT B, ROBERTS R S, ANDERSON P J, et al. Academic performance, motor function, and behavior 11 years after neonatal caffeine citrate therapy for apnea of prematurity: An 11-year follow-up of the CAP randomized clinical trial [J]. JAMA Pediatr, 2017, 171(6): 564-572.
- [7] 吴永芳,包蕾. 高剂量咖啡因应用于极低出生体质量儿的研究进展[J]. 儿科药理学杂志, 2017, 23(6): 56-58.
- [8] 黄琴,余佳林. 枸橼酸咖啡因治疗早产儿呼吸暂停研究进展[J]. 儿科药理学杂志, 2017, 23(3): 56-59.
- [9] 谭艳鸣,段妮,易明,等. 不同剂量枸橼酸咖啡因在早产儿呼吸暂停中的临床应用[J]. 中国新生儿科杂志, 2016, 31(2): 129-132.
- [10] ARMANIAN A M, IRANPOUR R, FAGHIHIAN E, et al. Caffeine administration to prevent apnea in very premature infants [J]. Pediatr Neonatol, 2016, 57(5): 408-412.
- [11] DAYANIM S, LOPEZ B, MAISONET T M, et al. Caffeine induces alveolar apoptosis in the hyperoxia-exposed developing mouse lung [J]. Pediatr Res, 2014, 75(3): 395-402.
- [12] SASAKI S, LIMPAR M, SATA F, et al. Interaction between maternal caffeine intake during pregnancy and CYP1A2 C164A polymorphism affects infant birth size in the Hokkaido study [J]. Pediatr Res, 2017, 82(1): 19-28.
- [13] SANTOS I S, MATIJASEVICH A, DOMINGUES M R. Maternal caffeine consumption and infant nighttime waking: Prospective cohort study [J]. Pediatrics, 2012, 129(5): 860-868.
- [14] MAITRE N L, STARK A R. Neuroprotection for premature infants: Another perspective on caffeine [J]. JAMA, 2012, 307(3): 304-305.
- [15] EICHENWALD E C. Apnea of prematurity [J]. Pediatrics, 2016, 137(1). doi: 10.1542/peds.2015-3757.
- [16] HARER M W, ASKENAZI D J, BOOHAKER L J, et al. Association between early caffeine citrate administration and risk of acute kidney injury in preterm neonates: Results from the AWAKEN study [J]. JAMA Pediatr, 2018, 172(6): e180322.

(编辑:刘雄志)

(收稿日期:2018-08-19 修回日期:2018-10-08)